

マラリアによる感染症のリスク分析
Risk Analysis of infectious disease taking Malaria

筑波大学システム情報工学研究科リスク工学専攻 博士前期課程 1 年
1 班 江藤諒 神戸克仁 國分淳次 遅書巍 (アドバイザー教員 イリチュ (佐藤) 美佳)

1. 背景・目的

古代から人類に悪影響を及ぼしている感染症の 1 つにマラリアがある。古くは紀元前 3200 年のミイラに痕跡があり、東方遠征を行ったアレクサンドリア大王や世界三大美女のクレオパトラも感染しており、人類史に大きな影響を与えている^[1]。現在では、21 世紀の国連の役割に関する 明確な方向性を提示したミレニアム宣言で、マラリアが人類を苦しめる疾病として記述されており、その対策は今なお課題となっている^[2]。また、グローバル化に伴い人やモノの移動が活発化し、感染地域に居住しない多数の人が感染している^[3]。さらに、地球温暖化により、マラリアが北方都市への移動が懸念されていて、今後 100 年間で分布域が 1~3 割も拡大すると予測されている^[4]。つまり、免疫を持たない人が居住する地域においてマラリア感染増加の可能性が高まっている。

マラリアに関するモデルを扱った先行研究は古くから多数行われており、たとえば 1911 年の研究が報告されている^[5]。近年の代表的な研究としては、Garki Project で収集したデータを解析している研究がある。Singer(1979)はマラリアの発生率と回復率を年齢と気候の関係から推定した^[6]。そして、Nedelman(1983)は、蚊の分布密度を測る方法を同時に扱うために、負の 2 項分布を採用し、WHO の仮説を検討した^[7]。Nedelman(1985)は MD モデルを用いて、不完全なデータから最尤法を用いて感染

率と回復率を求めた^[8]。これらはいずれも、村単位でデータを調査して、分析している。しかし、国単位でマクロデータを用いて定量的に分析をした研究は少ない。本研究では、マラリアに関連した文献調査を通じて、対策の経緯を明らかにし、定性的に解析することを目的とする。そこから、疾患者割合とマラリア疾患に影響を及ぼしていると考えられる要因を抽出し、それらの関係を定量的に解析し、アフリカで対策がどのようにされているかを明らかにすることを目的とする。そして、解析結果から効果的な提言を行う。

2. マラリア

2.1 マラリアとは

マラリアを媒介するのはハマダラカと呼ばれる蚊のみであり、他の蚊は媒介しない^[9]。この蚊にさされて吸血されると、その唾液腺から原虫が血液に入る。原虫は肝臓で増殖し、赤血球に進出して破壊し、このときに放出される毒素で発症する。この潜伏期間を置いて、悪寒、ふるえ、めまい、悪心が生じ、40℃程度の高熱になる。4~5 時間高熱が続く間、顔面が紅潮し、呼吸が苦しくなり、結膜充血、嘔吐、頭痛、筋肉痛などの症状がでる。最後は多量の発汗とともに解熱する。解熱後また同様のサイクルを繰り返す^[10]。マラリアの種類は熱帯熱マラリア、三日熱マラリア、四日熱マラリア、卵型マラリ

アの4つであり、その死亡率の高さから熱帯熱マラリアは特に悪性マラリア、他の3つは良性マラリアと呼ばれている。

2.2 感染状況

まず、図1に1998年～2003年の世界のマラリア感染者数を示す^[11]。

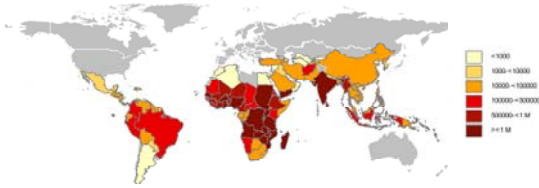


図1 マラリア感染者数（1998～2003年平均）

東南アジアやアフリカなど熱帯・亜熱帯地域を中心に広く分布していることが分かる。1年間に3億～5億人の患者が発生し、そのうち150万～270万人が死亡している。その90%はアフリカであり、死者の大部分は5歳以下の子供である。

次に、戦後の日本のマラリア感染者数を図2に示す^[12]。

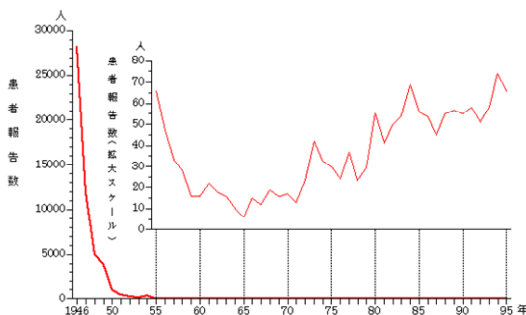


図2 戦後の日本のマラリア感染数

1946年に感染者が28210人であり、伝染病で5番目に多い感染者数であった。これは、第二次世界大戦の戦地となっていた感染地域からの帰国者が多いためである。これ以降は、持ち帰ったマラリアを媒介する蚊が存在しないことに加え、GHQ主導によるマラリア対策、

および朝鮮特需による経済成長で、感染者は激減した。1955年には2桁となり、1965年には6人と1桁に到達した。しかし、この期を境に感染者数は増加の一途をたどった。これは、日本の経済状況を反映していて、60年代後半以降の東南アジア進出、1977年のアフリカにおけるガット35条の対日援用撤回によるアフリカ進出増加を契機に、感染者数が増加している。

続いて、近年の日本のマラリア感染者数をマラリアの種類別に示す^{[13][14]}。

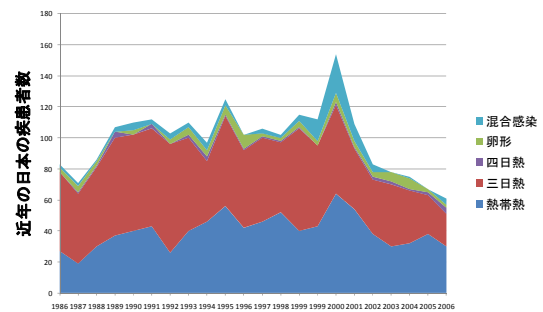


図3 近年の日本のマラリア感染者数

80年代後半から2000年までに感染者数は増加し、1989年には35年ぶりに3桁に達した。これは、グローバル化に伴うヒト・モノの移動増加が要因である。しかし、2000年をピークに感染者数は減少している。原因として、2001年の米国同時多発テロ、アフガン戦争および2003年のイラク戦争による海外渡航者の減少が挙げられる。さらに、2003年のSARS流行により、海外感染症のリスク認知が増加したこと、2001年末より予防薬の1つであるメフロキンの服用が認可されたことによる感染者自体の対策が挙げられる。このことから、2005年には過去最多の海外渡航者数を記録しながらも、マラリア感染者は減少している。

3. 対策の経緯

次に、対策の経緯を明らかにする^{[15][16]}。ギリシア時代の著名な医者ヒポクラテスが、紀元

前 4 世紀に土中の腐敗物質や湖沼・河川から発散される有害な蒸気がマラリア感染の原因という瘴気説を説き、それが 2000 年間通説であった。そして、1632 年にアンデス山脈に生えるアカネ科の常緑喬木であるキナの樹皮に含まれるキニーネが、マラリアに対する特効薬と判明し、唯一の抗マラリア薬としてヨーロッパ全土に普及していった。その後、細菌学の急速な発展により、1880 年に、フランス陸軍軍医ラヴェランがマラリア原虫を発見し、原因が判明した。1898 年には、イギリスのロスが蚊によって伝搬されることを発見した。これにより、20 世紀のマラリア対策は、患者を治療する薬の開発と、媒介する蚊対策となった。

19 世紀後半から帝国主義が進み、新薬の需要が増加していた。それまでの抗マラリア薬であったキニーネは、作用期間が短いため、予防薬として用いることができないこと、供給量に制約があり、利潤の追求の具とされていたことが理由である。有効量では毒性の副作用があり、耳鳴り、ときには聴覚喪失が副作用症状としてでるためである。第 1 次世界大戦後にマラリアは蔓延し、さらに開発が進んだ。特に、経済封鎖でキニーネの供給が断たれたドイツで、化学合成薬の開発が著しく進み、ゾントヒンが開発された。第 2 次世界大戦中には、キナのプランテーションがあるジャワ島を日本が占領したため、連合国側がキニーネ不足となった。ゾントヒン臨床試験に携わったフランス人医師が、アメリカ軍のマラリア学者に与えられ、強い治療・予防効果をもつクロロキンが開発された。一方で、蚊対策も順調に進んでいた。西洋諸国は経済的利益を見込んで、植民地の沼地や湿地帯の開拓を実施し、ハマダラカの繁殖地を破壊していった。たとえば、19 世紀後半から始まったパナマ運河開発でマラリアの感染が増加して、発生率が 126% となったが、沼地や湿地帯の開拓を実施し、6.8% まで激減させた。工

事プロジェクトは大金が必要であったが、1939 年に有機塩素系の化合物 DDT に半年以上持続的作用のある殺虫効果があることが発見された。これは安価に大量生産が出来る上に、少量で効果があるため、爆発的に広まった。これは夕方屋内で吸血し、家の壁で休息をとるハマダラカの習性を利用して、各家屋の壁に半年ごとに散布する対策が推奨された。このクロロキン、および DDT による対策が非常に良好であったため、1955 年に WHO が撲滅計画を作成し、世界各地で活発な活動を始めた。しかし、1969 年までに実現不可能となったことが判明した。それは、規定量を下回るクロロキンの頻繁な服用が、クロロキンに耐性をもつ熱帯熱マラリア原虫株の出現を誘引したためである。また、農業経営者による DDT の節度のない使用が、ハマダラカの DDT の抵抗力の獲得、および吸血後に壁で休息をする習性の変化を誘引したためでもある。そして、ヴェトナム戦争中にキニーネに類似した合成薬のメフロキンが開発されたが、現在すでに耐性株は出現している。以降、抗マラリア薬開発インセンティブは減少し、徐々に縮小されていってしまっている。

現在、マラリアをいかに制圧すべきかについてのコンセンサスはできてない。一番効果的な対策は干拓とされている。しかし、財政能力のないアフリカ諸国では、大規模な開拓は経済的なインセンティブがない限り困難である。さらに、アフリカの熱帯地方の蚊は、工事では干拓できない水たまりや道のくぼみのような小さな水辺で繁殖する。低コストの対策として注目されるのが蚊帳である。しかし、蚊帳の中で眠ることは暑苦しいこと、適切に使用しないと、むしろ蚊を中に閉じ込めてしまうこともある。特に、住民が認識する蚊帳の用途は、蚊の羽音が安眠を奪うためであり、大抵の場合、ハマダラカは眠りを妨げるほどのことはない。そのため、現状で有望な方法は蚊帳と殺虫剤を組み合

わせた殺虫剤含有蚊帳である。2008年の洞爺湖サミットにおいて、「マラリアに関する議論の結果、我々は、他の利害関係者と協力し、二国間及び多国間の援助を通じ、2010年末までに1億張の長期残効型殺虫剤含有蚊帳を提供することを目指し、同蚊帳へのアクセスを引き続き拡大することに合意した」と発表されている^[17]。殺虫剤含有蚊帳は比較的安価であり、網の目を粗くして風通りをよくし、蚊帳の欠点である暑苦しさを軽減することができるため、効果的と考えられている。

4. 分析手法

マラリア対策を直接要因、病気全般に影響を与える社会指標を背景要因として、国の人口に対する疾患者数（以後疾患者割合）とマラリア疾患に影響を及ぼしていると考えられる要因の関係、および要因間を解析した。今回の解析では解析ソフト R を用いて、クラスター分析、正準相関分析、重回帰分析を採用して解析を行った^{[18][19][20]}。

4.1 クラスタ分析

クラスタ分析とは、対象間の非類似度を定義して、非類似度の大きさによって対象を分類する手法である。方法を大別すると、階層的クラスタリングと非階層的クラスタリングに分かれる。階層的クラスタリングには最短距離法、最長距離法、重心法、ウォード法がある。

4.2 回帰分析

回帰分析とは、説明変数と目的変数間に一次線形結合を仮定することで、モデル当てはめを行う手法であり、予測や要約を目的とする。

4.3 正準相関分析

正準相関分析とは、グループの変数に一次線形結合を仮定することによって、グループ間の

相関構造を抽出することを目的とする。また、それぞれのグループを形成する説明変数によって、どの説明変数がより多くこの相関に関与しているかを調査することを目的とする。

4.4 用いたデータ

AFRICA MALARIA REPORT 2003 に掲載されている国の中で、特にデータが豊富な 22 カ国を選定して分析した^[21]。直接要因として男女の性別、都会・田舎の居住別、5段階所得階層別の蚊帳、殺虫剤蚊帳、薬の3種類の利用率を選定した。背景要因として、平均気温、死亡率、平均寿命、GNI、医者数、医療保険事業業務者数、5歳以下の二週間以内の発熱率、健康に関する政府支出を採用した^{[22][23][24]}。

5. 結果

5.1 クラスタ分析を用いた分析結果

22カ国の5歳以下における各対策と疾患者割合の関連性を調べるために、クラスタ分析を行った。特に疾患率が高かったブルンジ、サントメ・プリンシペ民主共和国、ザンビアの3カ国が同じクラスタに分類されると予想していたが、前述した全ての階層的クラスタリング手法を用いても予想した結果は得られなかった。しかし、すべてのクラスタリングを通じて同様の結果が得られた。その構造調査を目的として重心の性質を調査した結果、各対策状況により分類されていることがわかった。

5.2 正準相関分析を用いた分析結果

直接要因と疾患者割合の相関を調べるために正準相関分析を行った。直接要因の中で殺虫剤含有蚊帳の正準相関係数の値が0.83となり、他の対策より高い値となった。このことから疾患者割合に大きく関わっている対策は、殺虫剤含有蚊帳であると考えられる。次に、直接要因

と背景要因の正準相関分析を行った。その結果、これらの正準相関係数は1に近く、高い相関があることがわかった。また、強い相関の要因は、直接要因では、最貧層と最裕福層であり、背景要因では、GNI、およびGDPであった。したがって、より対策を推進するために、GNIやGDPの成長が重要であることが正準相関分析から判明した。

5.3 重回帰分析を用いた分析結果

次に、疾患者割合を目的変数とし、説明変数を各直接要因、および背景要因とした。その結果、薬、蚊帳、および背景要因では、寄与率 R^2 は低い値となったが、殺虫剤含有蚊帳では寄与率 R^2 は0.7程度であり、高い値となった。次に、殺虫蚊帳に背景要因を加えると、寄与率 R^2 は0.73であり、微増であった。得られた係数から、大きな影響を与えるものが、5階層の中流層の使用率であることがわかった。その他の層の係数は低いため、この結果は興味深いといえる。したがって、疾患者割合を抑制、予測するためには、中流層の殺虫剤含有蚊帳の使用率が重要であると考えられる。

最後に、目的変数を国別の殺虫剤含有蚊帳の使用率、説明変数を殺虫剤含有蚊帳の5階層別使用率としてリッジ回帰を行った。その結果、5階層の中流層の影響が最大であることがわかった。先ほどの疾患者割合に影響を与えたことと同様に、最も殺虫剤含有蚊帳の普及率に影響を与える階層は中流層であることがわかった。

以上の回帰分析の結果から、殺虫剤含有蚊帳の中流層の使用率が最もマラリア感染に影響があると考えられる。

6. 考察

アフリカ22カ国を対象にして、マラリアによる感染症のリスク分析を行った。クラスター分析の結果から、マラリアの対策はマラリア疾

患者割合の高い国のみが、特性を持って実施しているものではないことがわかった。そして、正準相関分析の結果から、マラリアの対策は、GDPなど社会的指標が高い国で行われていることがわかった。また、重回帰分析の結果から、対策の中では殺虫剤含有蚊帳が有効と考えられることがわかった。特に、中流層への殺虫剤含有蚊帳の普及が重要であることが考えられる。このことから、対策を充実化させるために、国全体の経済成長を促進する必要があると考えられる。国全体の経済成長の波及効果から、より多くの人々が殺虫剤含有蚊帳を使用することが可能になり、マラリア疾患者が減少すると考えられる。一方で、経済的・社会的状況の多種の要因から、マラリア対策は困難を伴うことも予想される。アフリカの経済状況から、中流層でも殺虫剤含有蚊帳を購入することは難しいと考えられる。同様に、財政の厳しいアフリカ諸国が政策的に実行することも非現実的である。そこで、先進国、およびNGOの援助が不可欠と考えられる。先進国、およびNGOが殺虫剤含有蚊帳を支給する際には、社会指標が高い国ではなく、マラリア感染者割合の高い国、地域を選定して実行していく必要があると考えられる。

7. 今後の課題

本グループ課題研究では、マラリア対策の経緯を探り、定性的な解析を行った。そして、アフリカ22カ国を対象にして、国レベルのマクロ的な観点から定量的な解析を行った。この解析にはいくつかの課題がある。疾患者割合の高い国、地域での対策を考える必要があり、さらなるデータの取得が必要となる。あるいは、薬という大雑把な定義がデータとなっていて、どのような薬が効果的かはわからない。そのため、現在のデータの細分化も必要となり、同様に新しく開発されたマラリア対策の使用率のデー

タ化が早急にされることが期待される。そして、背景要因として、相関があるデータをさらに考察する必要がある。また、本稿で採用した解析手法以外にもこの問題を扱うことができると考えられることから、異なる解析手法を有機的に結び付ける必要があると考えられる。

8. 参考文献

- [1] 生田哲(2007)「感染症と免疫のひくみ」日本実業出版社
- [2] 日本ユニセフ協会
http://www.unicef.or.jp/about_unicef/about_mill.html
- [3] 古川恵一(2003)「海外旅行の感染症から身を守る本」双葉社
- [4] AIM Developing Team An estimation of climatic change effects on malaria. AIM Interim Paper, August 12, 1994, Tsukuba. (1994)
- [5] 中澤港「マラリア」
<http://phi.ypu.jp/malaria.pdf>
- [6] Ineaus, G.Gramiccia (1980) “The Garki Project –Research on the Epidemiology and Control of Malaria in the Sudan Savanna of West Africa” World Health Organization Geneva
- [7] Burton Singer, Joel E.Cohen (1980) “Estimating Malaria Incidence and Recovery Rates from Panel Surveys” *Mathematical Biosciences* 49:273 -305
- [8] Jerry Nedelman(1983) ”A Negative Binomial Model for Sampling Mosquitoes in a Malaria Survey” *Biometrics* 39,1009-1020
- [8] Jerry Nedelman (1985) “Estimation for a Model of Multiple Malaria Infections” *Biometrics* 41,447-453
- [9] Marc Gentilini (1997)「熱帯医学」中山書店
- [10] 田辺和裕、脇誠司、小島荘明、北潔(2000)「マラリア学ラボマニュアル」菜根出版
- [11] WHO <http://www.who.int/globalatlas/dataQuery/default.asp>
- [12] IASR Infectious Agents Surveillance Report
<http://idsc.nih.gov/iasr/18/213/tpc213-j.html>
Vol.18 p1-2 : 1997年11月号
- [13] IASR Infectious Agents Surveillance Report
<http://idsc.nih.gov/iasr/22/252/tpc252-j.html>
Vol.22 p 23-24 : 2001年2月号
- [14] IASR Infectious Agents Surveillance Report
<http://idsc.nih.gov/iasr/28/323/tpc323-j.html>
Vol.28 p 1-6 : 2007年1月号
- [15] 橋本雅一(1991)「世界史の中のマラリア-微生物学者の視点から」藤原書店
- [16] ロバート・S・デソウイツ(1996)「マラリア VS 人間」晶文社
- [17] G8 北海道洞爺湖サミット
http://www.g8summit.go.jp/doc/doc080709_09_ka.html
- [18] 永田 靖、棟近雅彦(2001)「多変量解析法入門」サイエンス社出版
- [19] 新納浩幸(2007)「R で学ぶクラスタ解析」オーム社出版
- [20] 河口至商(1973)「多変量解析入門」森北出版
- [21] Africa Malaria Report 2003
http://www.who.int/malaria/amd2003/amr2003/amr_toc.htm
- [22] International Money Fund
<http://www.imf.org/external/>
- [23] World Travel Guide
<http://www.worldtravelguide.net/>
- [24] 世界の国々／アフリカ
<http://atlas.cdx.jp/nations/africa/africa.htm>